ITEM 191 : FIÈVRE CHEZ L'IMMUNODÉPRIMÉ

Immunodépression :
- Impossibilité de mettre en place une réponse immunitaire adaptée vis-à-vis d'agents infectieux endogènes ou exogènes.
- **Signes cliniques minorés**, rendant difficile l'appréciation de la gravité clinique, sous-estimée.
- Possibilité de **multiplication rapide** de l'agent infectieux en cause.
- Potentielles infections à **germes opportunistes.**

➔ Toute fièvre aiguë chez un immunodéprimé, est d'origine infectieuse jusqu'à preuve du contraire ➔ **urgence diagnostique.**

TYPE D' IMMUNODEPRESSION

Mécanisme	Étiologie	Site	Principaux pathogènes	
Neutropénie : Déficit du système immunitaire inné (phagocytose, présentation d'antigène)	- **Leucémie** - **Chimiothérapie** - **Radiothérapie** - **Aplasie médullaire** - **Greffe de cellules souches hématopoïétiques**	**Poumons** **Périnée** **Peau** **Cavité buccale** **ORL** **Tube digestif**	Précoce	- **BGN** : *E. coli, Pseudomonas, Klebsiella* - **CGP** : *S. aureus*, staphylocoque coagulase négative, streptocoque - **HSV** (mucite)
Anomalies fonctionnelles des PNN ou macrophages	- **Chimio/radiothérapie** - **Granulomatose chronique familiale**		Tardif	- **Infection fongique invasive** : *Candida, Aspergillus*
Hypo-gamma-globulinémie et déficit de l'immunité humorale	- Acquise : **myélome, Waldenström, LLC, LNH, chimiothérapie, syndrome néphrotique** - **DICV** - Agammaglobulinémie congénitale	**Poumon** **Sang**	- **Pneumocoque ++** - ***Haemophilus influenzae*** - **Méningocoque** - **Protozoaire intracellulaire : *Plasmodium, Babesia***	
Asplénie : Déficit lymphocytaire B, humoral, du complément et de l'opsonisation	- **Splénectomie** - **Fonctionnelle** : drépanocytose…			
Déficit en complément Défaut de phagocytose, de chimiotactisme leucocytaire, d'activation du complexe d'attaque membranaire	- **Congénital** - Utilisation thérapeutique d'anticorps anti-C5	**Méninge** **Sang**	- Bactéries encapsulées (**Méningocoque ++)**	
Déficit de l'immunité cellulaire	- **Infection VIH** avec CD4 < 200 - **Corticothérapie prolongée** - **Immunosuppresseur** - **Post-transplantation** : cellules hématopoïétiques ou organe solide - **LLC, lymphome de Hodgkin** - **Déficit congénital**	**Méninge** **SNC** **Œil** **Poumons** **Sang** **…**	- **Bactérie opportuniste** : *Listeria, Salmonella*, mycobactérie (tuberculose et atypique), *Nocardia, Legionella* - **Champignon** : *Pneumocystis jiroveci, Cryptococcus neoformans* - **Parasite** : toxoplasmose - **Virus** : *Herpesviridae*, HPV, JC, BK virus	

Autres

- **Diabète =** hyperglycémie :
  - Baisse de l'activité phagocytaire.
  - Baisse du chimiotactisme.
  - Baisse du pouvoir bactéricide des polynucléaires.
- **Insuffisance rénale chronique** :
  . Baisse modérée de l'immunité cellulaire.
  . Altération de la phagocytose des monocytes.
- **Cirrhose, éthylisme chronique :** altération du chimiotactisme des leucocytes ➔ pneumonies à pneumocoques et infection de liquide d'ascite à entérobactérie ++.
- **Transplantés d'organe** :
  - **Phase précoce (< 1 mois) =** infections sont le plus souvent **nosocomiales** (pneumopathies, infections urinaires, toxoplasmose acquise via le greffon...)
  - **Phase intermédiaire (1 à 6 mois)** = déficit **cellulaire** majeur : CMV, Pneumocystis jirovecii +++, toxoplasmose (réactivation).
  - **Phase tardive (> 6 mois) =** déficit **cellulaire** persistant, mais moins profond.

<table>
<tr><td rowspan="1">INFECTIONS FONGIQUES INVASIVES</td><td>Facteurs de risques</td><td colspan="3">- Neutropénie > 7 jours.
- Cathéter vasculaire central (avec nutrition parentérale).
- ATB antérieure.
- Chirurgie abdominale lourde.
- Insuffisance rénale.
- Gravité de la pathologie sous-jacente.
- Durée de séjour en réanimation.
- Toxicomanie IV.
- Corticothérapie.
- VIH avec CD4 < 200/mm³.
- Greffe d’organe.
- Allogreffe.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">PREVENTION</td><td>Vaccins</td><td colspan="3">- Recommandations spécifiques selon le type d’immunodépression.
- Vaccins vivants atténués contre-indiqués en cas d’immunodépression profonde (sauf asplénie).</td></tr>
<tr><td>Infections bactériennes</td><td colspan="3">- Cathéter central : mise en place en milieu protégé, asepsie stricte lors de toute utilisation.
- Supplémentation en Ig polyvalentes en cas d’hypogammaglobulinémie.
- Antibioprophylaxie par pénicilline V en cas d’asplénie.
- Dépistage/traitement d’une infection tuberculeuse latente : VIH, avant immunosuppression programmée ou mise sous anti-TNFα.</td></tr>
<tr><td>Infections parasitaires et fongiques</td><td colspan="3">- Prophylaxie toxoplasmose et pneumocystose par cotrimoxazole : transplanté d’organe, immunosuppresseur ou patient VIH si CD4 < 200 (ou ≤ 15 %).
- Cure d’ivermectine ou albendazole si risque d’anguillulose : séjour tropical prolongé (Afrique subsaharienne, DOM-TOM…) ou hyperéosinophilie inexpliquée.
- RHD de prévention de la toxoplasmose.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">NEUTROPÉNIE</td><td colspan="4">- Définition neutropénie = PNN < 1500/mm³, mais risque infectieux majeur si < 500/mm³.
- « Neutropénie fébrile » = association d’une :
• Agranulocytose = PNN < 500/mm³.
• Fièvre ≥ 38,3° ou 2 prises de températures ≥ 38° à 1 h d’intervalle.
- Origine indéterminée (dans 60 % des cas) : porte d’entrée, foyer infectieux et agent infectieux inconnus.
- Cliniquement documentée (10 %) : porte d’entrée ou foyer infectieux identifié.
- Microbiologiquement documentée (30 %) : agent infectieux documenté (dans 95 % des cas sur l’hémoculture).</td></tr>
<tr><td>Facteurs de risque</td><td colspan="3">- Profondeur : risque infectieux important pour PNN < 500/mm³, majeur pour PNN < 100/mm³
- Durée : risque infectieux plus important > 1 semaine
- Rapidité d’installation</td></tr>
<tr><td>Cause</td><td colspan="3">- Chimiothérapie (le plus souvent) : après un délai d’apparition de 2 à 10 jours.
En cas de chimiothérapie pour un cancer solide, neutropénie < 7 jours vs > 7 jours pour les hémopathies.
- Hémopathie : leucémie aiguë, syndrome myélodysplasique, phase initiale d’allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, aplasie médullaire.
- Radiothérapie.
- Intolérance médicamenteuse : toxicité directe ou mécanisme immuno-allergique.
- Cause congénitale.
- Neutropénie cyclique.</td></tr>
<tr><td>Porte d’entrée : 3 principales</td><td colspan="3">- Tube digestif (de la cavité buccale au périnée) : le plus fréquent (lésions buccales induites, translocations infectieuses, modification du microbiote).
- Cutanée ou sur cathéter veineux central (ou PAC).
- Pulmonaire.</td></tr>
<tr><td>Agents infectieux</td><td>Bactérie</td><td colspan="2">➝ Gram positif dans 2/3 des cas ou Gram négatif dans 1/3 des cas.
- Staphylocoque coagulase négative (très fréquent) : souvent multi-résistant, entrée par cathéter veineux central le plus souvent, bactériémie de bon pronostic.
- S. aureus : origine cutanée ou sur cathéter central veineux.
- Autre CGP : streptocoque, pneumocoque.
- Entérobactérie = E. coli, Klebsiella (fréquent) : origine digestive ou urinaire, rarement respiratoire, souvent multi-résistante (après antibiothérapies itératives et transmissions croisées).
- Pseudomonas aeruginosa (5 %, mais 1re cause de mortalité par infection) : colonisation du tube digestif ou des voies respiratoire.</td></tr>
</table>

CODEX.:, S-ECN.COM

		Mycose	→ En cas de neutropénie prolongée > 1 semaine. - ***Candida*** : **candidose buccale** quasi-systématique, **colonisation digestive** fréquente, **candidémie** et **localisation profonde** (foie, rate) chez les patients traités pour leucémie aiguë ou par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. - ***Aspergillus*, zygomycète** (Mucor) : contamination aérienne, atteinte pulmonaire et sinusienne.
		Virus	- ***Herpesviridae*** : fréquent, précoce, associé à la mucite.
	Particularités diagnostiques	Clinique	- Examen clinique souvent pauvre (absence d'inflammation), **fièvre souvent isolée.** - Signes cliniques mineurs pour des infections évoluées.
		Paraclinique	- Pneumopathie débutante : auscultation souvent normale, RP normale dans **40 %** des cas. - Méningite : LCR possiblement sans pléiocytose. - Infection urinaire : leucocyturie souvent absente.
	Interrogatoire	- Courbe thermique. - Signes associés (urinaires, respiratoires, douleurs abdominales/thoraciques…) - Traitements en cours et récents (date de la dernière chimiothérapie, antibiotiques, immunosuppresseur, G-CSF), allergie. - Antécédents infectieux, notamment colonisation connue par BMR.	
	Clinique	- Constantes : température, FC, PA, FR, conscience, diurèse. - Recherche de signes de gravité : **sepsis/choc septique.** - Recherche de foyer infectieux : **examen clinique complet** avec auscultation cardio-pulmonaire, palpation abdominale, examen urologique, cutanéo-muqueux (voies veineuses et sondes ++), périnéal, génital, des aires ganglionnaires… *La symptomatologie peut être très frustre chez ces patients.*	
	Biologie	- **NFS-Pq, CRP** ± PCT. - **Bilan de coagulation (TP, TCA, fibrinogène), bilan rénal, bilan hépatique.**	
	Microbiologie	- **Hémocultures** systématiques avant toute antibiothérapie : **2 paires** à intervalle bref (**10 minutes**). → En cas de voie centrale : **hémocultures couplées simultanées** en périphérie et en central avec mesure du **temps différentiel de pousse** (infection de cathéter central si différentiel de pousse > 2 h). - **BU + ECBU** systématique (même en l'absence de leucocyturie). ± **Coproculture** : recherche de *Clostridium difficile.* ± Prélèvement de gorge.	
	PC	- **RP** systématique, mais peu sensible. - **Scanner thoracique non injecté** : quasi-systématique en pratique si neutropénie ≥ 1 semaine ou signes respiratoires, voire **TAP.** - Examen guidé : **PL, ponction pleurale, endoscopie bronchique avec LBA, culture de cathéter…**	
	Orientation	= **urgence thérapeutique** dans les 2 cas +++.	
		Neutropénie fébrile à faible risque	= Non profonde (PNN > 100/mm^3), de durée prévisible < 7 jours, < 65 ans, sans signe de gravité ni intolérance digestive chez un malade sans comorbidité, sans ATB récente, avec un accompagnement à domicile → **PEC ambulatoire** possible. ± Utilisation du **score MASCC** : à bas risque si ≥ 21. - Antibiothérapie orale par **Augmentin® + ciprofloxacine** pendant **5 jours.** - Sous étroite surveillance clinique **à 24-48h.**
		Autres cas	= En l'absence d'élément favorable, ou si la fièvre persiste > 24-48h. - **Hospitalisation** en service spécialisé, voire en réanimation si sepsis/choc septique.
	TTT	**Antibiothérapie**	= **Probabiliste, urgente, débutée après les prélèvements** (sans attendre les résultats, ni retarder l'antibiothérapie), **à large spectre** (entérobactérie + streptocoque ± *Pseudomonas* si prévue de longue durée), **bactéricide.** - Réévaluation systématique à 48-72 h, ou avant si aggravation clinique. - Durée : **toute la période de neutropénie.** Arrêt quand PNN > 0,5, apyrexie depuis > 48 h si aucun agent infectieux n'est identifié. → **Risque d'aggravation lors de la sorte d'aplasie** par afflux de polynucléaires (notamment en cas d'infection pulmonaire).

CODEX.:, S-ECN.COM

<table>
<tr><td rowspan="6"></td><td rowspan="5"></td><td rowspan="4"></td><td rowspan="3">Aplasie de durée prévisible</td><td>< 7 jours et sans hospitalisation</td><td>- Augmentin® + Ciprofloxacine.</td></tr>
<tr><td>≥ 7 jours ou avec hospitalisation</td><td>- β-lactamine large spectre (antipyocyanique) :
• Pipéracilline-tazobactam ou.
• C3G : ceftazidime, céfépime.
• Carbapénème (atcd ou FDR de BLSE) : imipenème, méropénème.
± Amikacine.
± Vancomycine.</td></tr>
<tr><td colspan="2">- β-lactamine en monothérapie initialement.
- Aminoside (amikacine) si :
• Sepsis/choc septique.
• Suspicion de BGN multi-résistant : Pseudomonas…
- Vancomycine si :
• Infection cutanée ou suspicion clinique d'infection sur voie veineuse centrale (pus à l'orifice d'entrée, tunnellite, dermohypodermite).
• Sepsis/choc septique.
• Colonisation connue à SARM.
• CGP à l'hémoculture (en attendant l'identification).</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Persistance de la fièvre > 72 h</td><td>Suspicion d'infection fongique invasive</td><td>- Bilan :
• Antigénémie aspergillaire + B-D glucane.
• Hémocultures mycologiques.
• Scanner thoracique + sinus.
• Voire fibroscopie bronchique avec LBA.
- Ajout d'un antifongique en probabiliste si fièvre persistante.</td></tr>
<tr><td>Autre</td><td>- Foyer infectieux profond : TDM abdomino-pelvien.
- Endocardite infectieuse : échographie cardiaque.
- Thrombophlébite septique (notamment sur cathéter) : Doppler veineux.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Mesures associées</td><td colspan="2">- Isolement protecteur : précautions complémentaires « contact » + « gouttelettes ».
- G-CSF utile dans certaines indications.
- Prendre contact avec le service de prise en charge habituelle.</td></tr>
<tr><td>ASPLÉNIE</td><td colspan="4">- Cause :
• Anatomique : splénectomie.
• Fonctionnelle : drépanocytose, lupus, polyarthrite rhumatoïde, amylose.
- Risque de bactériémie foudroyante à bactérie encapsulée : pneumocoque (dans 95 % des cas, malgré vaccination), méningocoque, Haemophilus influenzae (± Klebsiella, Salmonella et E. coli (K1) : encapsulé ou non selon le sérotype).
- Gravité majorée en cas d'infection par protozoaires intracellulaires : Plasmodium, Babesia…</td></tr>
<tr><td>CAT en cas de fièvre</td><td colspan="3">- Prélèvements : hémocultures ++.
- Antibiothérapie probabiliste urgente, active sur les bactéries encapsulées (pneumocoque surtout) : C3G injectable (céfotaxime, ceftriaxone) en cas de fièvre inexpliquée.
- En l'absence de contact médical : prise d'amoxicilline par le patient.</td></tr>
<tr><td>Prévention</td><td colspan="3">- Vaccins conjugués : pneumocoque, Haemophilus influenzae, méningocoque (ACYW + B).
- Vaccination antigrippale annuelle.
- Antibioprophylaxie orale par pénicilline V (oracilline) : 2 ans chez l'adulte ou 5 ans chez l'enfant.
- En cas d'allergie à la pénicilline : macrolide.</td></tr>
</table>